

PRODUCTION OF MICROCAPSULE

Publication number: JP62201816

Publication date: 1987-09-05

Inventor: YAMAMOTO MAKI; TAKADA SHIGEYUKI; OGAWA TAIRYO

Applicant: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

Classification:

- **international:** A61K9/56; A61K9/16; A61K9/50; A61K9/52; A61K9/58; A61K9/62; B01J13/02; B01J13/12; A61K9/16; A61K9/50; A61K9/52; B01J13/02; B01J13/06; (IPC1-7): A61K9/56; A61K9/58; A61K9/62; B01J13/02

- **european:** A61K9/16H6D4; A61K9/16H6F; A61K9/16H6H; A61K9/16P4; A61K9/50H6D; B01J13/02

Application number: JP19860020949 19860131

Priority number(s): JP19850022978 19850207

Also published as:

 HU196702 (B)

[Report a data error here](#)

Abstract of **JP62201816**

PURPOSE: To obtain microcapsules having high incorporation ratio of drug efficiently, by adjusting viscosity of W/O type emulsion to a specific value in a process wherein a W/O/W type emulsion is shaped and it is processed into microcapsules by underwater drying method. CONSTITUTION: A water-soluble drug is added to water to give an aqueous solution for inner water phase, which is emulsified into a high polymer-containing solution (oil phase) to give a W/O type emulsion. In the operation, viscosity of W/O type emulsion is adjusted to about 150-10,000cp, preferably about 150-5,000cp. Then, the W/O emulsion is added to a water phase of the third phase to form a W/O/W type emulsion and the solvent is removed from the oil phase to prepare microcapsules. A main drug is more efficiently incorporated in the capsules than existing microcapsules and fine capsules having uniform spherical shape are obtained. The prepared microcapsules have more improved sustained release than existing ones.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑱ 公開特許公報 (A) 昭62-201816

⑯Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	⑰公開 昭和62年(1987)9月5日
A 61 K 9/56		J - 6742-4C	
9/58		J - 6742-4C	
9/62		J - 6742-4C	
B 01 J 13/02		J - 8317-4G	審査請求 未請求 発明の数 1 (全 9 頁)

⑲発明の名称 マイクロカプセルの製造法

⑳特願 昭61-20949

㉑出願 昭61(1986)1月31日

優先権主張 ㉒昭60(1985)2月7日 ㉓日本(JP) ㉔特願 昭60-22978
㉒昭60(1985)11月27日 ㉓日本(JP) ㉔特願 昭60-267977

㉕発明者 山本 真樹 大阪市淀川区三国本町2丁目13番23-1001号

㉖発明者 高田 重行 吹田市山田南50番1号 武田薬品工業内

㉗発明者 小川 泰亮 茨木市中穂積1-7番32-503号

㉘出願人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

㉙代理人 弁理士 岩田 弘

明細書

1. 発明の名称

マイクロカプセルの製造法

2. 特許請求の範囲

水溶性薬物を含む溶液を内水相とし、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳化物をつくり、該乳化物を水相に分散させてW/O/W型乳化物をつくり水中乾燥に付して水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造する方法において、W/O/W型乳化物をつくる際のW/O型乳化物の粘度を約150cpないし10000cpに調整することを特徴とするマイクロカプセルの製造法。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルの製造法に関する。

[従来の技術]

長期間の投与を必要とする薬物については、種々の剤型が提唱されている。その中でも、特開昭57-118512号公報には、鉛物油、植物油などのコ

アセルベーション剤を用いた相分離法によるマイクロカプセル化が開示されている。

[発明が解決しようとする問題点]

上記の方法で得られたマイクロカプセルは、製造の過程で粒子同志が粘着し易いという欠点を有する。

[問題を解決するための手段]

このような事情に鑑み、本発明者らは、水溶性薬物の徐放性製剤を開発するため、鋭意研究したところ、三相乳化物を形成し水中乾燥法によってマイクロカプセル化する過程において、W/O/W型三相乳化物をつくる際のW/O型乳化物の粘度を約150cpないし10000cpに調整することによって、効率よくかつ薬物のマイクロカプセル中へのとりこみ率の高い、優れた性質を有するマイクロカプセルを得ることができることを見い出し、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成了。

本発明は、水溶性薬物を含む溶液を内水相とし、高分子重合物を含む溶液を油相としてW/O型乳

化物をつくり、該乳化物を水相に分散させてW/O/W型乳化物をつくり水中乾燥に付して水溶性薬物の徐放性マイクロカプセルを製造する方法において、W/O/W型乳化物をつくる際のW/O型乳化物の粘度を約150cpないし10000cpに調整することを特徴とするマイクロカプセルの製造法である。

ここで粘度の測定法は、日本薬局方に従いウベローデ粘度計によった。又、粘度は、動粘度値を使用している。cpはセンチボイズ(centi poise)を示す。

本発明で用いられる水溶性薬物とは、親水性が強く、油水分配率の小さいものが挙げられる。油水分配率の小さいものとは、たとえばオクタノール／水間の油水分配率が約0.1以下のものをいう。

該水溶性薬物としては、特に限定されないが、生理活性を有するポリペプチド、その他の抗生物質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去痰剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗

挙げられる[米国特許第3,853,837、同第4,008,209、同第3,972,859、英國特許第1,423,083、プロシードィングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻第6509～6512頁(1981年)参照]。

上記式(I)において、R₁で示されるD型のアミノ酸残基としては、たとえば炭素数が9までのα-D-アミノ酸(例、D-Leu, Ile, Nle, Val, NVal, Abu, Phe, Phg, Ser, Tyr, Met, Ala, Trp, α-Aibu)などがあげられ、それらは適宜保護基(例、t-ブチル, t-ブトキシ, t-ブトキカルボニル, ナフチルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(I)の酸塩、金属錯体化合物もペプチド(I)と同様に使用することができる。

式(I)で表わされるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号ある

うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤などが挙げられる。

本発明で用いられる生理活性を有するポリペプチドとしては、2個以上のアミノ酸を含んでいるもので、分子量約200ないし80000のものが好ましい。

該ポリペプチドの具体例としては、たとえば黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、これと同様の作用を有する誘導体であつて、式(I)
(Pyr)Glu-R₁-Trp-Ser-R₂-R₃-R₄-Arg-Pro-R₅(I)

[R₁はHis, Tyr, Trpまたはp-NH₂-Pheを、R₂はTyrまたはPheを、R₃はGlyまたはD型のアミノ酸残基を、R₄はLeu, IleまたはNleを、R₅はGly-NH-R₆(R₆はHまたは水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R₆(R₆は前記と同意義)をそれぞれ示す。]で表わされるポリペプチドまたはその塩が

いは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

なお、本明細書においては、上記(I)式においてR₁=His, R₂=Tyr, R₃=D-Leu, R₄=Leu, R₅=NHCH₂-CH₃であるポリペプチドの酢酸塩を「TAP-144」と称する。また、該ポリペプチドの酢酸塩の一般名はリュウプロライド(leuprolide)である。

また、該ポリペプチドとしては、LH-RH拮抗物質(米国特許第4086219号、同第4124577号、同第4253997号、同第4317815号、同第329526号、同第368702号参照)が挙げられる。

また、さらに該ペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導体(米国特許第4087390号、同第4093574号、同第4100117号、同第4253998号参照)、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)その塩およびその誘導

体(特開昭50-121273号,特開昭52-116465号公報参照),甲状腺刺激ホルモン(TSH),黄体形成ホルモン(LH),卵胞刺激ホルモン(FSH),パソブレシン,パソブレシン誘導体(デスマブレシン[日本内分泌学会雑誌,第54巻第5号第676~691頁(1978)]参照),オキシトシン,カルシトニン,副甲状腺ホルモン,グルカゴン,ガストリン,セクレチン,パンクリオザイミン,コレシストキニン,アンジオテンシン,ヒト胎盤ラクトゲン,ヒト絨毛性ゴナドトロビン(HCG),エンケファリン,エンケファリン誘導体[米国特許第4277394号,ヨーロッパ特許出願公開第31567号公報参照],エンドルフイン,キョウトルフイン,インターフェロン(α 型, β 型, γ 型),インターロイキン(I,II,III),タフトシン,サイモボイエチン,サイモシン,サイモスチムリン,胸腺液性因子(THF),血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体(米国特許第4229438号参照),およびその他の胸腺因子[医学のあゆみ,第125巻,第10号,835~843頁(1983年)],腫瘍壞死因子(TNF),コロニー誘発因子(CSF)

チナン,レバミゾール,ベスタチン,アジメキソン,グリチルリチン,ポリI:C,ポリA:U,ポリICLCなどが挙げられる。

上記の抗生物質としては、例えばゲンタマイシン,ジベカシン,カネンドマイシン,リビドマイシン,トブラマイシン,アミカシン,フラジオマイシン,シソマイシン,塩酸テトラサイクリン,塩酸オキシテトラサイクリン,ロリテトラサイクリン,塩酸ドキシサイクリン,アンビシリント,ビペラシリン,チカルシリン,セファロチノン,セファロリジン,セフォチアム,セフスロジン,セフメノキシム,セフメタゾール,セファゾリジン,セフォタキシム,セフォペラジン,セフチゾキシム,モキソラクタム,チエナマイシン,スルファゼシン,アズスレオナムなどが挙げられる。

上記の解熱,鎮痛,消炎剤としては、たとえばサリチル酸ナトリウム,スルビリン,フルフェナム酸ナトリウム,ジクロフェナックナトリウム,インドメタシンナトリウム,塩酸モルヒネ,塩酸ペチジン,酒石酸レボルファノール,オキシモルファンなど

F),モチリン,デイノルフィン,ボムベシン,ニュウロテンシン,セルレイン,プラディキニン,ウロキナーゼ,アスパラギナーゼ,カリクレイン,サブスタンスP,神経成長因子,血液凝固因子の第Ⅸ因子,第Ⅹ因子,塩化リゾチーム,ポリミキシンB,コリスチン,グラミシジン,バシトラシン,タンパク合成刺激ペプチド(英国特許第8232082号),胃酸分泌抑制ポリペプチド(GIP),vasoactive intestinal polypeptide(VIP),platelet-derived growth factor(PDGF),成長ホルモン分泌因子(GRF,ソマトクリニン),bone morphogenetic protein(BMP),上皮成長因子(EGF)などが挙げられる。

上記抗腫瘍剤としては、たとえば塩酸ブレオマイシン,メソトレキセート,アクチノマイシンD,マイトイマイシンC,硫酸ビンプラスチン,硫酸ビンクリスチン,塩酸ダウノルビシン,アドリアマイシン,ネオカルチノスタチン,シトシンアラビノシド,フルオロウラシル,テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル,クレスチン,ビシバニール,レン

が、鎮咳去痰剤としては、たとえば塩酸エフエドリン,塩酸メチルエフェドリン,塩酸ノスカビン,リン酸コデイン,リン酸ジヒドロコデイン,塩酸アロクラマイド,塩酸クロフェジアノール,塩酸ピコベリダミン,クロペラスチン,塩酸プロトキロール,塩酸イソプロテレノール,硫酸サルブタモール,硫酸テレブタリンなどが、鎮静剤としては、たとえば塩酸クロルプロマジン,プロクロルペラジン,トリフルペラジン,硫酸アトロビン,奥化メチルスコボラミンなどが、筋弛緩剤としては、たとえばメタンスルホン酸ブリジノール,塩化ツボクラリン,奥化バンクロニウムなどが、抗てんかん剤としては、たとえばフェニトインナトリウム,エトサクシド,アセタゾラミドナトリウム,塩酸クロルジアゼボキシドなどが、抗潰瘍剤としては、たとえばメトクロプロミド,塩酸ヒスチジンなどが、抗うつ剤としては、たとえばイミプラミン,クロミプラミン,ノキシブチリン,硫酸フェネルジンなどが、抗アレルギー剤としては、たとえば塩酸ジフェンヒドラミン,マレイン酸クロルフェニラミ

ン, 塩酸トリベレナミン, 塩酸メトジラジン, 塩酸クレミゾール, 塩酸ジフェニルビラリン, 塩酸メトキシフェナミンなどが、強心剤としては、たとえばトランスペイオキソカンファー, テオフィロール, アミノフィリン, 塩酸エチレフリンなどが、不整脈治療剤としては、たとえば塩酸プロブナール, 塩酸アルブレノロール, 塩酸ブフェトロール, 塩酸オキシブレノロールなどが、血管拡張剤としては、たとえば塩酸オキシフェドリン, 塩酸ジルチアゼム, 塩酸トラゾリン, ヘキソベンジン, 硫酸バメタンなどが、降圧利尿剤としては、たとえばヘキサメトニウムプロミド, ペントリニウム, 塩酸メカミルアミン, 塩酸エカラジン, 塩酸クロニジンなどが、糖尿病治療剤としては、たとえばグリミジンナトリウム, グリビザイド, 塩酸フェンフォルミン, 塩酸ブフォルミン, メトフォルミンなどが、抗凝血剤としては、たとえばヘパリンナトリウム, クエン酸ナトリウムなどが、止血剤としては、たとえばトロンボプラスチン, トロンビン, メナジオン亜硫酸水素ナトリウム, アセトメナフ

上記薬物保持物質としては、水溶性で、油相の有機溶媒に溶解し難いもので、水に溶解した状態で、すでに粘性の高い半固体状となるか、あるいは、何かの外的因子、たとえば温度, pH, 金属イオン(例、 Cu^{++} , Al^{+++} , Zn^{++} など), 有機酸(例、酒石酸, クエン酸, タンニン酸など)あるいはその塩(例、クエン酸カルシウムなど), 化学縮合剤(例、グルタルアルデヒド, アセトアルデヒドなど)などの作用を与えることによって、より著しく粘度が増大し、半固体状ないし固体状のマトリックスとなる性質を有する物質が挙げられる。

該薬物保持物質の例としては、天然あるいは合成ガム質あるいは高分子化合物があげられる。

天然のガム質としては、アカシアガム, アイルランド苔, カラヤガム, トラガカントガム, グアヤクガム, キサンタンガム, ローカスピーンガムなどが挙げられ、天然の高分子化合物としては、カゼイン, ゼラチン, コラーゲン, アルブミン(例、ヒト血清アルブミン), グロブリン, フィブリンなどの蛋白質, セルロース, デキストリン, ベクチン, デ

トン, ϵ -アミノカプロン酸, トラネキサム酸, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩などが、抗結核剤としては、たとえばイソニアジド, エタントートール, パラアミノサリチル酸ナトリウムなどが、ホルモン剤としては、たとえばコハク酸ブレニゾロン, リン酸ナトリウムブレニゾロン, デキサメタゾン硫酸ナトリウム, ベタメタゾンリン酸ナトリウム, リン酸ヘキセストロール, 酢酸ヘキセストロール, メチマゾールなどが、麻薬拮抗剤としては、たとえば酒石酸レバロルファン, 塩酸ナロルフィン, 塩酸ナロキソンなどが、それぞれ挙げられる。

上記水溶性薬物の使用量は、薬物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などにより異なるが、内水相中の濃度としては、約0.001%ないし約70%(W/W)、より好ましくは0.01%ないし50%(W/W)から選ばれる。

本発明方法における内水相に、さらに薬物保持物質を添加し、内水相の粘度を上げても良い。

ンブン, 寒天, マンナンなどの炭水化物が挙げられる。これらは、そのままでもよいし、あるいは、一部化学的に修飾した合成ガム質たとえば上記の天然のガム質をエステル, エーテルとしたもの(例、メチルセルロース, エチルセルロース, カルボキシメチルセルロース, コハク酸ゼラチンなど), 加水分解処理したもの(例、アルギン酸ナトリウム, ベクチン酸ナトリウムなど)あるいはこれらの塩などの形でもよい。

合成の高分子化合物としては、たとえば、ポリビニール化合物(例、ポリビニールビロリドン, ポリビニールアルコール, ポリビニールメチルエーテル, ポリビニールエーテルなど), ポリカルボン酸[例、ポリアクリル酸, ポリメタクリル酸, カーボボール(Goodrich社)など], ポリエチレン化合物(例、ポリエチレングリコールなど), ポリサッカライド(例、ポリショーコロース, ポリグルコース, ポリラクトースなど)およびこれらの塩などが挙げられる。

また、前記の外的因子によって縮合, 架橋が進行

し、高分子化合物となりうるものも含まれる。

これらの薬物保持物質の中で、とりわけ、ゼラチン、アルブミン、ペクチンあるいは寒天などが特に好ましい。これらの薬物保持物質は、1種類でもよく、また混合して使用してもよい。

本発明方法における油相に含有される高分子重合物としては、水に難溶または不溶で、生体適合性のある高分子重合物を示し、その例としては、たとえば、生体内分解型としてポリ脂肪酸エステル(例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸など)、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリ- β -ヒドロキシ酪酸、ポリアルキレンオキサレート(例、ポリトリメチレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど)、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、あるいはその他のポリカーボネート(例、ポリエチレンカーボネート、ポリエチレンプロピレンカーボネートなど)、ポリアミノ酸(例、ポリーケーベンジル-レーゲルタミン酸、ポリ-レーアラニン、ポリーケーメチル-レーゲルタミン酸など)

(w/w)%がよく、好ましくは乳酸が約60~95(w/w)%、グリコール酸が約40~5(w/w)%がよく、さらに好ましくは乳酸が約60~85(w/w)%、グリコール酸が約40~15(w/w)%がよい。また乳酸が約75±2モル%とグリコール酸が約25±2モル%との共重合物が好ましく、しばしば使用される。

本発明に使用されるこれらの高分子重合物の平均分子量は約1000ないし800000のものが好ましく、より好ましくは約2000ないし10000の範囲から選定される。

上記の高分子重合物として、乳酸-グリコール酸共重合物を用いる場合、その平均分子量は約5000ないし30000のものが好ましい。

これら高分子重合物の使用する量は、水溶性薬物の薬理活性の強さと、薬物放出の速度および期間などによって決まり、たとえば水溶性薬物に対して約3ないし10000倍(重量比)の量で調製されるが、好ましくは約5ないし100倍(重量比)の量の重合物をマイクロカプセル基剤として用いるのがよい。

などが挙げられる。さらに、生体適合性を有する他の高分子重合物として、ポリスチレン、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、ナイロン、テトロン、ポリアミノ酸、シリコンポリマー、デキストラントアレート、エチルセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、ポリウレタン、無水マレイン酸系共重合物、エチレンビニールアセテート系共重合物、ポリビニールアセテート、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミドなどが挙げられる。これらの重合物は一種でもよく、また2種以上の共重合物、あるいは単なる混合物でもよく、またその塩でもよい。

これらの重合物の中で、特に、注射剤として用いる場合は生体内分解型高分子重合物が好ましく、最も好ましいものとしては、ポリ乳酸、乳酸とグリコール酸との共重合物、あるいはその混合物が挙げられる。共重合物中の乳酸とグリコール酸との比は約100/0ないし50/50が好ましいが、さらに、乳酸が約50~95(w/w)%、グリコール酸が約5~5

上記高分子重合物を含む溶液(油相)は、高分子重合物を有機溶媒中に溶解したものが用いられる。

該有機溶媒としては、沸点が約120°C以下で、かつ水と混和しにくい性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化アルカン(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、酢酸エチル、エチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、n-ヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてよい。

本発明のマイクロカプセルの製造法は、まず、水に水溶性薬物を加えて溶解し、内水相用水溶液とする。ここにおいて、前記した薬物保持物質をさらに添加してもよい。また、該水溶液には、水溶性薬物の安定性あるいは溶解性を保つためのpH調整剤として、たとえば炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、リン酸またはそれらのナトリウム塩あるいはカリウム塩、塩酸、水酸化ナトリウムなどを添加してもよい。また、さらに水

溶性薬物の安定化剤として、たとえばアルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、亜硫酸水素ナトリウムなどを、あるいは保存剤として、たとえばバラオキシ安息香酸エステル類(例、メチルバラベン、プロピルバラベンなど)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサールなどを添加してもよい。

このようにして得られた内水相用水溶液を、高分子重合物を含む溶液(油相)中に加え、ついで乳化操作を行い、W/O型乳化物をつくる。

該乳化操作は、公知の分散法が用いられる。該方法としては、たとえば、断続振とう法、プロペラ型攪拌機あるいはタービン型攪拌機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザ法、超音波照射法などが挙げられる。

ついで、このようにして調製されたW/O型エマルションをW/O/Wの三相に乳化し水中乾燥法に付す。すなわち、該W/O型エマルションをさらに第3相目の水相中に加え、W/O/W型乳化物を形成させた後、油相中の溶媒を除去し、マ

し10000cpに、さらに好ましくは約150ないし5000cpに調整する。該粘度に調整する方法としては、たとえば油相の高分子重合物の濃度を高める、該水相と油相との量比を調整する。

該W/O型乳化物の温度を調整する。

外水相の温度を調整する。

W/O型乳化物を外水相中に注入する際に例えば、ラインヒーター、クーラーなどでW/O型乳化物の温度を調整するなどの方法が挙げられ、これらの方法は単独でも、組合せて使用してもよい。

上記方法においては、要は、W/O型乳化物がW/O/W型乳化物になる時のW/O型乳化物の粘度が約150cpないし10000cpになるようにしさえすればよい。

上記のW/O型乳化物の粘度を調整する方法において、油相の高分子重合物の濃度を調整する場合の該濃度としては、高分子重合物の種類、溶媒の種類等で変化するので一義的に決定されるものではないが、およそ10ないし80%(W/W)が好ましい。

イクロカプセルを調製する。

外相の水相中には乳化剤を加えてよく、その例としては、一般に安定なO/W型エマルションを形成するものであればいずれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤(例、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤[ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(Tween 80, Tween 60, アトラスパウダー社製, 米国), ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体(HCO-60, HCO-50, 日光ケミカルズ社製)など], あるいはポリビニールビロидン、ポリビニールアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の一種類か、いくつかを組み合せて使用してもよい。使用の際の濃度は約0.01%から20%の範囲から適宜、選定でき、より好ましくは約0.05%から10%の範囲で用いられる。

本発明方法においては、W/O/W型乳化物をつくる際に、W/O型乳化物の粘度を約150cpない

上記のW/O型乳化物の粘度を調整する方法において、水相と油相との量比を調整する場合の量比としては、水溶性薬物の種類、量、油相の性質によって一義的に決定されるものではないが、およそW/O=約1%ないし50%(V/V)の範囲となるようにするのが好ましい。

上記のW/O型乳化物の粘度を調整する方法において、W/O型乳化物の温度を調整する場合の温度としては、たとえば、約-20℃ないし有機溶媒の沸点の範囲で用いられるが、通常は約0℃ないし30℃の範囲で乳化するのが良い。

W/O型乳化物の粘度の調整の時期は、油相の高分子重合物の濃度を調整する場合および水相と油相との量比を調整する場合は、W/O型乳化物をつくる時点で行なうことができる。

また、W/O型乳化物の温度を調整することによってW/O型乳化物の粘度を調整する場合には、たとえば外水相にW/O型乳化物を添加する際に該W/O型乳化物の温度を調整する。

外水相にW/O型乳化物を添加する際に外水相の

温度をあらかじめ調整しておくことによりW/O/W型乳化物をつくる際にW/O型乳化物の温度を調整する結果となるようにすることによっても行ない得る。

水中乾燥法における油相の溶媒の除去は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、たとえば単にW/O/W型乳化物を攪拌下放置するか、加温するか、窒素ガスなどを吹きつけるかすることなどによるが、プロペラ型攪拌機、あるいはマグネットックスターーなどで攪拌しながら徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバボレーターなどを用いて、真空度を調節しながら除去する。溶媒の除去工程において、高分子重合物の固化がある程度進行した時点で、溶媒の除去をより完全にする目的で、W/O/W型乳化物を徐々に加温して行なうと所要時間を短縮することができる。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいはろ過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の水溶性薬物な

の凝集が少なく、球形状のよく整ったマイクロカプセルを得ることができること、また、油相中の溶媒の除去工程の制御が容易で、それによって、薬物放出速度を左右するマイクロカプセルの表面構造(たとえば薬物の主な放出経路となる細孔の数および大きさなど)を調節することができるなど多くの長所を有している。

本発明方法によって製造されたマイクロカプセルは、そのまま埋込剤として生体に投与することができる。また、種々の製剤に成型して投与することもでき、そのような製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。

上記製剤としては、注射剤の形がより好ましい。

たとえば、本発明のマイクロカプセルを注射剤とするには、本発明のマイクロカプセルを分散剤[例、Tween 80, HCO-60, カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど]、保存剤(例、メチルバラベン、プロビルバラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マニトール、ソルビ

ト等を、蒸留水で数回繰返し洗滌し、必要であれば加温し減圧下でマイクロカプセル中の水分の除去およびマイクロカプセル膜中の溶媒の除去をより完全に行なう。

上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば篩過して、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、徐放性の程度により、懸濁剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、平均径として約0.5~400μmの範囲が挙げられ、好ましくは約2~200μm、より好ましくは約2~100μmの範囲にあることが望まれる。

このように、本発明の方法によれば、主薬である水溶性薬物のマイクロカプセルへの取込率を高めることができる。さらに、製造中使用する有機溶媒の量も水中乾燥法より少量ですむことなどから本発明方法は工業的生産上有利である。

また、本発明方法によって製造されたマイクロカプセルは、製造工程中でマイクロカプセル同志トール、ブドウ糖など)などと共に水性懸濁剤に成形され、徐放性注射剤とする。

さらに、上記のマイクロカプセルの徐放性注射剤は、懸濁剤として、上記の組成以外に、賦形剤(たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など)を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

本発明の徐放性製剤の投与量は、主薬である水溶性薬物の種類と含量、剤形、薬物放出の持続期間、投与対象動物[例、温血哺乳動物(例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人)]、投与目的により種々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、上記温血哺乳動物に1回あたりの投与量として、マイクロカプセルの重量が、約0.01ないし200mg/kg体重、好ましくは約0.2ないし40mg/kg体重、さらに好ましくは約0.2mgないし20mg/kg体重、より好ましくは約0.2mgないし6mg/kg体重の範囲から、適宜選択することができる。なお、上記注射剤として投

与する場合の懸濁溶液の容量は、約0.1ないし10ml、好ましくは約0.1ないし5ml、さらに好ましくは約0.5ないし3mlの範囲から適宜選ぶことができる。

このようにして、通常の一回投与量より多い有効量の水溶性薬物、および生体適合性のある高分子重合物よりなり、長期間にわたって薬物を持続的に放出させることができるマイクロカプセルとして調製された医薬組成物が得られる。

本発明の徐放性製剤は、たとえば次の特徴を有する。

(1) 種々の投与剤形で水溶性薬物の徐放性が得られ、特に注射剤においては期待される治療を行なうのに、長期間投与が必要な場合、毎日投与するかわりに、一週間に一回、一ヶ月間に一回、あるいは一年間に一回の注射で、所望の薬理効果が安定して得られ、従来の徐放性製剤に比較して、より長期にわたる徐放性が得られる。

(2) 生体内分解型高分子重合物を用い注射剤として投与する場合は、埋込みなどの外科手術が一

切不用で、一般的懸濁注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内又は腹腔内に投与できる。また、生体内分解型高分子重合物を用いているので、投与されたものを再び取り出す必要がない。

また、腫瘍、炎症部位あるいはレセプターの存在する局所などにも直接投与でき、全身での副作用を軽減し、効率よく長期にわたりその標的器官に薬物を作用させることができ、作用の増強が期待される。さらに、加藤らによって提唱されている胃癌、肺癌などの血管栓塞療法[ランセット(Lancet), 第II巻, 第479~480頁, (1979年)]の際の動脈内投与にも用いることが可能である。

(3) 主薬の放出が連続的で、ホルモン拮抗剤、レセプター拮抗剤の場合などにおいては、毎日の頻回投与よりも強い薬理効果が得られる。

(4) 従来のW/O/W型の三相エマルションをつくり、これを水中乾燥に付す製造法よりも、マイクロカプセル中に主薬である水溶性薬物を効率よく取込ませることができ、しかも微細な、球状の整ったマイクロカプセルを得ることができる。

メチレンの揮散と共に固化するのを待って遠心分離器で捕集し、同時に精製水で水洗した。捕集されたマイクロカプセルは凍結乾燥によって粉末として得られた。

α 型インターフェロンのマイクロカプセル中に捕集された含量は11.5%であり、92.0%の回収率(取込み率)を示した。

実施例2

リュウプロライド(leuprolide)450mgとカルボキシメチルセルロースナトリウム(Na-CMC)50mgとを水500mgに60°Cで溶解し、乳酸とグリコール酸との共重合体(乳酸/グリコール酸=75モル%/25モル%, 重量平均分子量: 12000)4000mgを塩化メチレン4.5mlに溶解した液に加え、ポリトロンで20秒間混合し、W/Oエマルションを得た。このエマルションの15°Cに於ける粘度は3300cpであった。以後の工程は、実施例1と全く同様に行い、マイクロカプセルを製造した。リュウプロライドのマイクロカプセル中の含量は9.8%で回収率(取込み率)は98%であった。

[実施例]

以下に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。なお以下の実施例において、重量平均分子量は、ポリスチレンのスタンダードによる。

実施例1

α 型インターフェロン 500mgを水300mgに50°Cで溶解し、ポリ乳酸(重量平均分子量: 21,000)3,500mgを塩化メチレン4mlに溶解した液に加え、小型ホモジナイザー(ポリトロン、キネマチカ社製、スイス)で20秒間混合し、W/O型エマルションを得た。このエマルションを密閉容器中で15°Cに冷却し、脱泡と液温の調整を行った。15°Cに冷却されたエマルションの粘度は、ウベローデ粘度計で4500cpを示した。次にこのエマルションを0.5%ポリビニルアルコール(PVA)水溶液500ml中でホモジナイザーを使用し、(W/O)/W型エマルションとした。この時、ホモジナイザーは4,000 rpmで1分間操作した。この後、(W/O)/W型エマルション液を通常の攪拌機で2時間ゆっくり攪拌し、(W/O)型マイクロカプセルが塩化

実施例3

セフォチアム・2塩酸塩50mgとゼラチン20mgを水250mgに40℃で溶解し、ポリ乳酸(重量平均分子量：30000)4gをクロロホルム6.3mlに溶解した液と混合、攪拌しW/O型エマルションを得た。このW/O型エマルションをガラス製注射筒に入れ16℃に調温した。ついで0.1%(W/W)のTween 80を含む16℃の水層1000ml中に注入しながら7000rpmで1分間攪拌乳化を行ない、その後2000rpmで3時間クロロホルムの蒸発を待った後、ろ過法で5~80μmのマイクロカプセルを得た。この時のW/O型エマルジョンの粘度は約180cpであった。セフォチアムのマイクロカプセル中の取込み率は85%であった。

実施例4

リュウプロライド450mgおよびゼラチン90mgを1mlの蒸留水に溶解し水相とした。乳酸とグリコール酸との共重合体(乳酸/グリコール酸=75モル% / 25モル%，重量平均分子量：14000)4gを塩化メチレン6mlとn-ペンタン1.5mlとの混液に

モル% / 25モル%，重量平均分子量：14000)3970mgを塩化メチレン5.5mlに溶解した液を油相とした。室温でターピン型ミキサーで攪拌下油相に水相を徐々に加えながらW/Oエマルジョンをつくり、18℃に冷却した。この時の粘度は310cpであった。

一方、0.1%ポリビニルアルコール水溶液1000mlを18℃に冷却し、ホモジナイザーで攪拌下先のW/Oエマルジョンを徐々に注入し(W/O)/Wエマルジョンをつくった。その後(W/O)/Wエマルジョンをプロペラかくはん機で約3時間室温でゆっくり攪拌しながら塩化メチレンを揮散させ、油相を固化させた。これを遠心分離で固化した相を捕集し、リュウプロライド含有マイクロカプセルを得た。さらに水洗し、凍結乾燥し粉末化した。この時のリュウプロライドのマイクロカプセル中の取込み率は94%であった。

[発明の効果]

本発明方法によると、W/O型乳化物の粘度を従来行なわれていた方法の場合よりも高い値に調

溶解した液を油相とした。室温でターピン型ミキサーで攪拌下油相に水相を徐々に加えながらW/Oエマルジョンをつくった。この時の粘度は24℃において70cpであった。

一方、0.5%ポリビニルアルコール水溶液500mlを15℃に冷却し、ホモジナイザーで攪拌下先のW/Oエマルジョンを徐々に注入し(W/O)/Wエマルジョンをつくった。その後(W/O)/Wエマルジョンをプロペラかくはん機で約4時間室温でゆっくり攪拌しながら塩化メチレンおよびn-ペンタンを揮散させ、油相を固化させた。これを遠心分離で固化した相を捕集し、リュウプロライド含有マイクロカプセルを得た。さらに水洗し、凍結乾燥し粉末化した。この時のリュウプロライドのマイクロカプセル中の取込み率は89%であった。

実施例5

リュウプロライド495mgおよびゼラチン80mgを0.5mlの蒸留水に溶解し水相とした。乳酸とグリコール酸との共重合体(乳酸/グリコール酸=75

モル% / 25モル%，重量平均分子量：14000)3970mgを塩化メチレン5.5mlに溶解した液を油相とした。室温でターピン型ミキサーで攪拌下油相に水相を徐々に加えながらW/Oエマルジョンをつくり、18℃に冷却した。この時の粘度は310cpであった。

代理人 弁理士 岩田

